



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE**  
**CURSO DE NUTRIÇÃO**

**EPIGENÉTICA E GENÉTICA DA OBESIDADE: UMA ANÁLISE  
DO GENE FTO, SUA PREVALÊNCIA E RELAÇÃO GENE  
NUTRIENTE.**

**Paulo Henrique Silva Brandão Juhász**

**Orientadora: Ma. Daniela de Araújo Medeiros Dias**

**Brasília, 2019**

## INTRODUÇÃO

De acordo com dados mais recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2017, a prevalência e a incidência da obesidade são crescentes em todo o mundo. Se as tendências pós-2000 continuarem, os níveis globais de obesidades infantil e adolescente superarão os de pessoas com desnutrição moderada e grave da mesma faixa etária até 2022. Em 2016, o número global de meninas e de meninos com desnutrição moderada e grave foi de 75 milhões e 117 milhões, respectivamente.

No Brasil, segundo inquérito nacional de 1997, a obesidade está presente em 12,4% das mulheres e 7,0% dos homens. Quando se inclui também os casos de sobrepeso, esses valores elevam-se para 39,0% das mulheres e 38,5% dos homens (LEITE; ROCHA; BRANDÃO-NETO, 2009). Dados mais recentes da Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 (POF) mostram que o sobrepeso afeta cerca de 50,1% da população adulta masculina e 48% da feminina no Brasil. Em se tratando exclusivamente de obesidade, esses percentuais passaram para 12,4% em homens adultos e 16,9% das mulheres adultas.

Pesquisas mais recentes revelam que, no Brasil, cerca de 18,9% das pessoas estão obesas e 53,8% em sobrepeso (VIGITEL, 2016). De acordo com a OMS, a obesidade está ligada ao aumento das taxas de problemas de saúde, como doenças cardiovasculares e diabetes.

Uma das principais referências para o tratamento da obesidade no século XX foi escrita em 1930, por Newburgh e Johnston em seu artigo intitulado *The Nature of Obesity*, cita que pessoas obesas são semelhantes em um aspecto fundamental, “elas literalmente comem demais”. A explicação foi o dogma para esclarecer o excesso de peso e obesidade da época. A inferência terapêutica foi que os sujeitos com excesso de peso devem comer menos e fazer mais exercícios para perder gordura. A maioria dos médicos adotou essa solução terapêutica e a prescreveu para seus pacientes obesos. Quando apenas alguns deles perderam peso, os médicos culpavam os obesos pacientes para o fracasso terapêutico (HOCHBERG, 2018).

Em uma abordagem mais recente sobre a obesidade, a doença se trata de um defeito do regulador hormonal da sensibilidade à insulina, e a obesidade simples é tipicamente associada à resistência à insulina. Assim, não é o excesso de calorias que causa a obesidade, mas a quantidade e qualidade de carboidratos (CHOs) consumidos. De fato, o consumo excessivo de açúcares demonstrou estar relacionado com a síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2 e a morbidade. Apesar da American Heart Association recomendar reduções na ingestão de açúcares adicionados, muitos pacientes obesos não perderam peso. Essas explicações dogmáticas sobre as causas da obesidade resultaram em falha terapêutica em razão da simplificação excessiva: esses princípios associaram que a obesidade poderia ser explicada por um mecanismo unitário (HOCHBERG, 2018).

Atualmente existe um crescente corpo de literatura que liga a genética à obesidade. Por exemplo, vários genes expressos na região hipotalâmica estão envolvidos na regulação do apetite (EHRLICH; FRIEDENBERG, 2016). Até hoje, a mais forte associação, no que se refere à obesidade, localiza-se nos introns 1 e 2 do gene *Fat Mass and Obesity* (FTO) no cromossomo 16q12.2. Esta relação foi identificada pela primeira vez em uma série de estudos em 2007. Recentemente, vários nucleotídeos de polimorfismos (SNPs) do gene FTO têm sido implicados no risco de obesidade e suas complicações (EHRLICH; FRIEDENBERG, 2016; FRAYLING et al., 2007).

Diante da relevância do assunto e de como as abordagens em relação a doença vêm se atualizando, esse artigo busca estabelecer uma correlação entre o gene FTO e sua influência no sistema nervoso central, bem como, possíveis mudanças de dieta podem trazer alterações epigenéticas melhorando o quadro da doença.

## METODOLOGIA

Este é um estudo de revisão crítica de literatura científica sobre obesidade, nutrição, epigenética, genética e sistema recompensa neural. A pesquisa foi realizada por meio de consulta na base de dado na área de saúde: PUBMED. O período de publicação dos estudos foi de 2014 a 2018. O idioma abrangido foi o Inglês. Os descritores foram assim estabelecidos: Gene, FTO, Obesity.

A busca pela literatura compreendeu as seguintes etapas: Leitura dos títulos; resumos: pertinência do objeto de estudo; Leitura completa dos artigos selecionados.

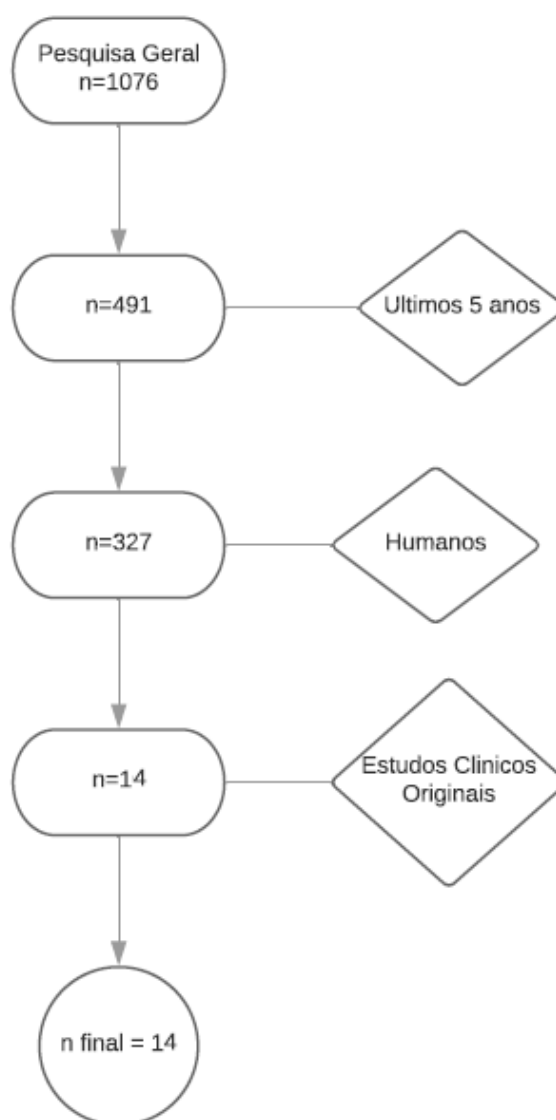


Figura 1. Descrição da seleção dos artigos relacionados ao gene FTO com a obesidade.

Inicialmente, fez-se a leitura dos títulos e posteriormente dos resumos dos artigos para identificar a pertinência ao objeto estudado. Depois, fez-se a leitura dos artigos na íntegra, os quais foram analisados seguindo um roteiro elaborado pelo autor, contendo as seguintes informações: ano de publicação, métodos, número de participantes e principais resultados do estudo. Foram incluídos na presente pesquisa bibliográfica: estudos experimentais que tratavam da abordagem relacional entre a obesidade e o gene FTO.

## REVISÃO DE LITERATURA

O critério para exclusão do material coletado seguiu a regra da proximidade com o tema, estudos clínicos originais em revistas de qualis  $\geq$  A2, realizados nos últimos 5 anos em humanos. As informações coletadas na presente pesquisa foram compiladas, filtradas e dispostas no quadro.

Autores / Ano	Objetivo	Método	Resultados
CASTELLINI et al., 2017	Investigar o papel do alelo A em rs9939609 como um fator de risco para Transtorno Alimentares.	A distribuição do gene FTO rs9939609 (T> A) foi avaliada em uma série de 250 italianos, sendo o DNA genômico isolado de linfócitos do sangue periférico de pacientes com transtornos alimentares (TA) e swabs de controles.	O alelo A foi associado a um aumento da vulnerabilidade a TAs, 72,8% versus 52,9% nos controles.
CELIS-MORALES et al., 2017	Determinar se a divulgação de informações sobre o risco de genótipo associado à acumulo de gordura e à obesidade tem um efeito maior sobre a redução de características relacionadas à obesidade.	n=683 nível 0, grupo controle; nível 1, grupo dietético; nível 2, grupo fenótipo nível 3, grupo genético.	As alterações nos marcadores de adiposidade foram maiores nos participantes que foram informados de que possuíam o alelo de risco FTO (nível 3 AT / AA portadores) do que no grupo não pessoal (nível 0), mas não no outro grupo personalizado (nível 1 e 2). Reduções médias de peso e no mês 6 foram maiores para portadores de risco FTO do que para não portadores em o grupo de nível 3
GROOT et al., 2015	Investigar se o alelo de risco FTO, rs9939609A, está associado a diferenças de volume do nucleus accumbens, especificamente no sistema de recompensa.	Os indivíduos(n=492) analisou afim de testar a associação de estruturas subcorticais e corticais com o gene FTO (rs9939609A).	O rs9939609A está associado a volumes menores do <i>nucleus accumbens</i> e tendeu em direção a volumes menores de massa cinzenta cortical. Esta associação é independente do sexo, idade e IMC, FDR corrigido.
GILBERT-DIAMOND et al. 2017	Avaliar como propagandas de comida de televisão afetam o ato de comer na ausência de fome entre as crianças, relacionado a hipótese de que o polimorfismo do gene (FTO) rs9939609 modificaria o efeito dos anúncios de alimentos.	n=200 crianças com idades entre 9-10 anos foram servidas um almoço padronizado e, em seguida, foi mostrado um programa de televisão de 34 minutos, com anúncios de comida ou brinquedo.	Crianças que viram propagandas de alimentos consumiram uma média de 48 kcal mais de um alimento recentemente anunciado do que aqueles que viram anúncios de brinquedos também houve uma interação estatisticamente significativa entre genótipo e condição de anúncio de alimentos.
HUANG et al. 2014	Examinar a interação entre o genótipo FTO e	Foi realizada a genotipagem do gene	Foi encontrada uma relação entre a proteína da dieta

<b>Autores / Ano</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Método</b>	<b>Resultados</b>
	a ingestão de proteínas nas mudanças de longo prazo no apetite em um estudo controlado randomizado.	FTO rs9939609 em 737 adultos com sobrepeso, usando estratégias novas e avaliando quatro características relacionadas ao apetite, incluindo desejos, plenitude, fome e consumo em perspectiva.	modificando significativamente os efeitos genéticos ocasionando mudanças nos desejos de comida e apetite após 6 meses de iniciado da dieta. O alelo A foi associado com uma maior diminuição nos desejos de comida..
KALANTARI et al., 2018	Investigar a associação de três polimorfismos adjacentes (rs9930506, rs9930501, & rs9932754) no gene FTO com índices antropométricos.	237 adolescentes do sexo masculino . As amostras de DNA foram genotipadas para os polimorfismos do gene FTO, IMC, o percentual de gordura corporal (% GC) e o percentual de massa corporal (MC%).	Um haplótipo de rs9930506, rs9930501 e rs9932754 no primeiro intron do FTO com desequilíbrio de ligação completo mostrou-se significativamente associado a maior peso. Nenhum dos estudantes com genótipos GGC estava abaixo do peso, enquanto todos os alunos com genótipos AAT tinham alta massa muscular.
LIVINGSTONE et al., 2016	Investigar associações entre o genótipo FTO, ingestão dietética e antropometria entre adultos europeus.	Os participantes (n=1.607) do estudo randomizado controlado foram genotipados para o genótipo FTO (rs9939609) e sua ingestão dietética, e os escores de qualidade da dieta foram estimados a partir do QFA.	Adultos europeus com o genótipo de risco FTO apresentaram maior CC e IMC do que indivíduos sem alelos de risco.
MARSAUX et al., 2016	Determinar se a divulgação dos resultados do gene FTO tem um impacto sobre a mudança na atividade física (AF) após uma intervenção de 6 meses.	O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs9939609 no gene FTO foi genotipado em 1.279 participantes do estudo Food4Me.	Não foi observada associação entre o genótipo de risco FTO e o nível de AF na linha de base. Não houve benefício adicional de divulgar o risco de FTO em mudanças na AF nesta intervenção personalizada.
MATSUO et al., 2014	Examinar as associações entre o gene FTO e qualquer alteração de peso ao longo de um período de 5 anos após uma intervenção de estilo de vida de 14 semanas entre mulheres japonesas de meia-idade.	mulheres japonesas (n=128)(IMC> 25 kg / m <sup>2</sup> ) participaram de uma intervenção de perda de peso de 14 semanas.	Ocorreram aumentos no peso corporal, massa gorda, gordura abdominal total e gordura abdominal subcutânea significativamente maiores em indivíduos com alelo homozigoto menor. A variação em rs9939609 foi um preditor significativo e independente para a recuperação de peso durante o seguimento de 5 anos.
MEISEL et al., 2014	Testar a hipótese de que um feedback sobre o gene da obesidade (FTO) auxiliaria no	Alunos(n=1016) participou de testes genéticos em um projeto de um grupo	Os resultados de menor risco não diminuíram as intenções de controle de peso em comparação com os

<b>Autores / Ano</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Método</b>	<b>Resultados</b>
	controle de peso em universitários.	paralelo de centro único, aberto, de dois braços, individualmente.	controles.
PERFILYEV et al., 2017	Investigar se o epigenoma do tecido adiposo humano é afetado de forma diferente pela composição da gordura na dieta e a superalimentação em geral em um estudo randomizado.	Foi estudado os efeitos de 7 semanas de ingestão excessiva de ácidos graxos saturados (SFA) (n = 17) ou ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) (n = 14).	A superalimentação de SFA e a superalimentação de PUFA induzem mudanças epigenéticas distintas no tecido adiposo humano. Além disso, o estudo apresenta dados que sugerem que a metilação do DNA de base pode prever o aumento de peso em resposta à superalimentação em humanos.
SHABANA et al., 2015	Analisar o efeito de seis tipos associação genômica ampla (GWAS) no diabetes tipo II, rs3923113 (GRB14), rs16861329 (ST6GAL1), rs1802295 (VPS26A), rs7178572 (HMG20A), rs2028299 (AP3S2) e rs4812829 (HNF4A), Polimorfismo FTO (rs9939609) na obesidade.	Um total de 475 indivíduos (obesos = 250, controles = 225) foram genotipados pelo ensaio TaqMan e seu perfil lipídico foi determinado. Frequências de alelos / genótipos e uma ponderação não ponderada / ponderada o escore genético foi calculado.	Na população paquistanesa, o efeito relatado de seis SNPs para obesidade é semelhante ao o relatado para DM2 e com uma combinação de alelos de risco na obesidade pode ser considerável. O mecanismo desse efeito não está claro, mas parece não ser mediada pela alteração química no lipídio sérico.
WIEMERSLAGE et al., 2016	Examinar como um alelo de risco de obesidade para o gene FTO afeta a atividade cerebral em resposta a imagens de alimentos	Adultos(n=30) Mostrar imagens de alimentos de baixa ou alta caloria, enquanto a atividade cerebral foi medida via ressonância magnética.	Os dois genótipos estão associados ao processamento neural de forma diferenciada para a imagem de cada alimento.
ZHENG et al., 2015	Investigar se as intervenções da dieta variando em macronutrientes modificaram os efeitos dos genótipos FTO em mudanças na resistência à insulina.	Foram genotipamos as variantes de FTO rs1558902 e rs9939609 e medidas a resistência à insulina plasmática no início e em visitas de 6 meses e 2 anos em 743 adultos com sobrepeso ou obesos de uma perda de peso randomizada de um ensaio intervencionista dietético.	Foram encontradas interações significativas entre rs1558902 e gordura dietética nas mudanças na avaliação do modelo de homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR) e insulina. Os dados mostraram que a associação entre rs9939609 e alterações na resistência à insulina não foi modificada pela ingestão de macronutrientes na dieta.



## DESENVOLVIMENTO

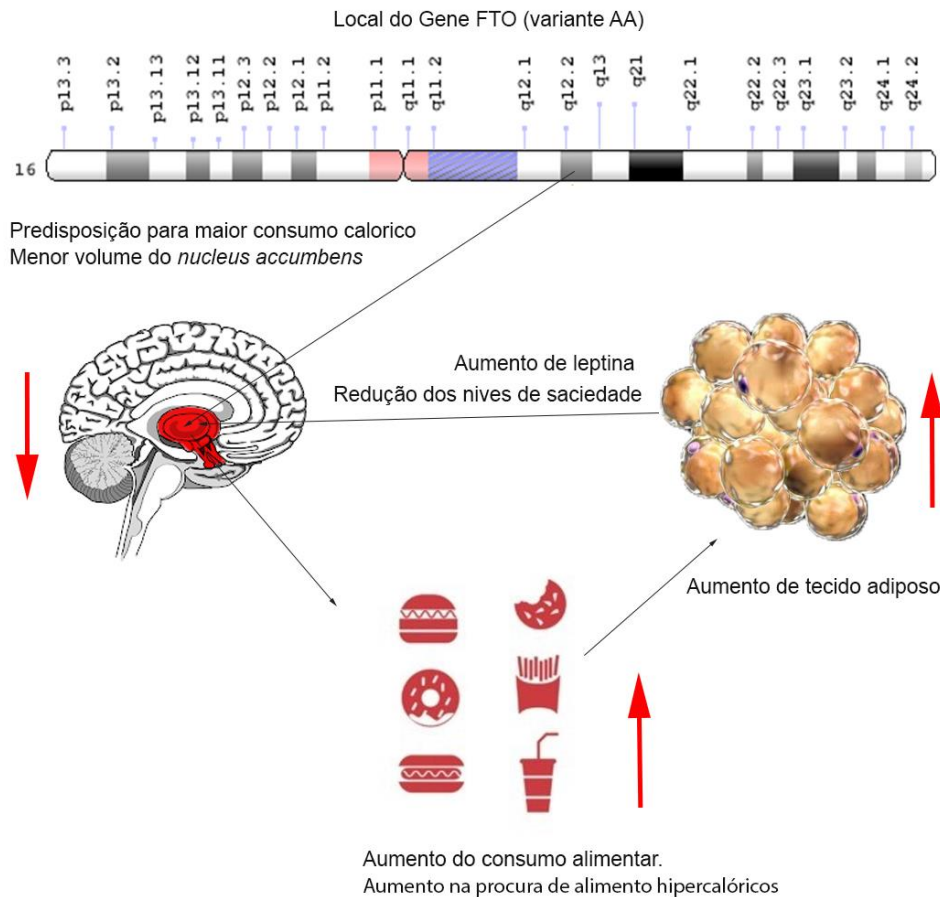


Figura 2. Forma simplificada de um dos possíveis mecanismos de ação do gene FTO (variante AA) e sua correlação com o aumento do tecido adiposo e como a doença influencia de forma retroalimentar o estado obesogênico.

### Gene FTO relacionado ao sistema nervoso central

Modelos celulares mostraram que a superexpressão do FTO reduz o RNAm da grelina N6-metiladenosina e simultaneamente aumenta os níveis de peptídeos da grelina. Além disso, variantes do FTO têm mostrado regular a expressão de IRX3 no hipotálamo, um gene bem conhecido por seu papel na regulação da massa corporal e composição corporal. Estes achados explicam parcialmente as mudanças relatadas no comportamento como responsividade da saciedade prejudicada e aumento da ingestão de alimentos em portadores de alelos de risco (GROOT et al., 2015).

No estudo realizado por Gilbert-Diamond et al. (2017), foi observada uma interação significativa entre o FTO rs9939609 e a exposição de anúncios sobre o consumo de alimentos, sugerindo que o alelo de risco de obesidade FTO pode conferir às crianças uma predisposição para consumo elevado em resposta a sugestões de comida.

Além disso, um estudo recente demonstrou como os genótipos AA e TT estão associados no processamento neural de imagens alimentares de diferentes conteúdos calóricos, sendo que o genótipo AA aumentou a atividade cerebral especificamente em áreas importantes para a emoção, memória, autoimagem e recompensa em comparação com o Genótipo TT (WIEMERSLAGE et al., 2016).

O alelo de risco rs9939609A do gene FTO está associado a um volume significativamente menor do *nucleus accumbens* e tende para um menor volume de massa cinzenta cortical. Esta associação é independente do sexo, idade e IMC. O *nucleus accumbens* é uma estrutura cerebral com um papel central no circuito de recompensa, influenciando no comportamento relacionado à motivação, recompensa, e o desejo de várias substâncias, incluindo alimentos e exercendo um papel regulador na sinalização dopaminérgica do sistema de recompensa. Outro mecanismo possível através do qual o FTO pode exercer influência é na sinalização de recompensa, regulando a expressão de IRX3, este gene foi implicado na regulação do peso corporal e é expresso no hipotálamo, amígdala e núcleo caudado, todos os quais se conectam com o *nucleus accumbens* (GROOT et al., 2015).

### **Intervenções dietéticas e alterações no gene FTO**

HUANG et al., 2014, mostrou que o gene FTO rs9939609 modifica o desejo alimentar em resposta a dietas de perda de peso. Indivíduos com o alelo FTO rs9939609 A, podem obter mais benefícios em reduções nos desejos de comida e apetite do que aqueles sem este alelo em resposta a uma dieta rica em proteína (25% do VET). Um detalhe que deve ser levado em consideração é o fato de as dietas serem ricas em fibras e carboidratos de baixo índice glicêmico, o que pode ter favorecido para os resultados encontrados no estudo.

No estudo realizado por ZHENG et al. (2015), foi relatado um efeito interativo entre o FTO rs1558902 e gordura dietética na mudança da resistência à insulina independente da perda de peso durante uma intervenção dietética de 2 anos, sugerindo que portadores dos alelos de risco rs1558902 podem beneficiar a sensibilidade à insulina consumindo dietas ricas em gordura (40% do VET).

No estudo realizado por PERFILYEV et al. (2017), a superalimentação de SFA e PUFA aumentaram grau global de metilação do DNA do tecido adiposo humano, sendo a metilação do DNA diferencialmente regulada pela superalimentação de SFA e superalimentação de PUFA, sendo que a metilação média de 1797 genes, entre eles o FTO, mudou em resposta à superalimentação de PUFA, apenas 125 genes foram alterados pela superalimentação de SFA. Os dados do estudo mostram que tanto a superalimentação de SFA quanto a superalimentação de PUFA alteram o epigenoma do tecido adiposo humano.

### **Gene FTO relacionado a transtornos alimentares**

A variante do FTO rs9939609 apresenta um suposto fator de risco para pessoas com desordens corporais desenvolverem uma compulsão alimentar emocional, sendo encontrada uma associação significativa entre alimentação emocional e o sentimento estranho do próprio corpo. Além disso, o alelo A do rs9939609 representou um moderador da associação entre o comer de forma emocional e desordens de corporeidade e identidade, sugerindo uma maior probabilidade de distúrbios corporais nos indivíduos com o alelo A, bem como fenômenos de compulsão alimentar (CASTELLINI et al., 2017).

### **Gene FTO e o acúmulo de massa gorda**

A variante mais extensamente estudada do gene FTO é a rs9939609. Esta variante é conhecida por predispor obesidade, diabetes tipo II, doenças cardiovasculares e transtornos psicológicos (SHABANA et al., 2015). Foi relatado que o risco global de obesidade é aumentado aproximadamente 1,3 vezes por alelo de risco. Esta variante é conhecida por afetar o peso corporal e por perturbar o metabolismo da glicose. Entretanto, no estudo de Shabana et al. (2015), não encontraram associação dessa variante com variações do perfil

lipídico (Colesterol Total, Triglicerídeos, LDL-C e HDL-C), indicando que a variante tenha um papel direto na regulação de energia para aumentar o peso corporal.

KALANTARI et al., (2018) mostraram o gene FTO tem forte associação com índices de obesidade entre adolescentes do sexo masculino. Os resultados do estudo mostraram que nenhum dos alunos com os genótipos GGC estavam abaixo do peso, enquanto a maioria dos estudantes com AAT tinha alta massa corporal. Assim, pode-se concluir que os polimorfismos do gene FTO podem ter maiores efeitos sobre índices antropométricos do que o anteriormente imaginado. Além disso, é sugerido que os polimorfismos do FTO exercem seus efeitos como um haplótipo e não como polimorfismos de nucleotídeo único (KALANTARI et al., 2018).

Indivíduos com o genótipo de risco FTO são associados com maior IMC em comparação com indivíduos sem alelos de risco. Além disso, indivíduos que possuem duas cópias do gene de risco FTO apresentam 1 a 4 kg/m<sup>2</sup> a mais no IMC e cerca de 1 a 3 cm a mais de circunferência da cintura comparados a indivíduos sem cópias do alelo de risco (LIVINGSTONE et al., 2016).

No estudo de Matsuo et al. (2014), foi verificado um aumento de gordura corporal, em indivíduos com o genótipo AA maior do que em aqueles com genótipos TT ou TA. Em seu estudo anterior ele constatou que a mudança na gordura corporal durante uma intervenção de estilo de vida de 14 semanas tende a ser menor em indivíduos com genótipo AA do que em aqueles com outros genótipos, demonstrando que indivíduos com o genótipo AA podem ter mais dificuldade em reduzir gordura do que indivíduos com os outros genótipos. É possível que os sujeitos com o genótipo AA sejam incapazes de controlar uma dieta necessária para manter o peso corporal reduzido como os sujeitos com outros genótipos poderiam (MATSUO et al., 2014). Por outro lado, em seu estudo anterior MATSUO et al., (2012) mostrou que todos os sujeitos independentes seu genótipo, conseguiram diminuir significativamente o peso corporal e concluindo que o impacto do gene pode não ser grande o suficiente para mudar o peso corporal em resposta a uma terminologia de curto prazo,

fatores ambientais e comportamentais podem superar a efeitos dos genes na redução do peso corporal (MATSUO et al., 2014).

### **Controle de peso associado a genotipagem do gene FTO**

O aconselhamento personalizado, com a divulgação dos resultados do genótipo de risco FTO, se mostraram eficazes na redução de peso corporal e também na CC após uma intervenção de 6 meses, ao comparar o grupo controle, sujeitos com o genótipo AA/AT, ou seja os com maior nível de risco de desenvolver obesidade, foram os que tiveram reduções significativamente maiores de peso corporal e CC (CELIS-MORALES et al., 2017). O aconselhamento sobre o controle de peso em conjunto com o feedback do genótipo de risco FTO aumentou com sucesso a motivação, mais do que apenas o aconselhamento sobre controle de peso, e os efeitos foram mais fortes naqueles que receberam um resultado de maior risco. É importante ressaltar que o feedback do genótipo de risco FTO com menor risco não diminuiu a motivação para se engajar no controle de peso, com efeitos equivalentes a não receber nenhum feedback de teste genético (MEISEL et al., 2015). As mudanças relacionadas à obesidade são semelhantes em todos os grupos que recebem aconselhamento personalizado.

A adição de informação genética ao feedback personalizado não aumentar a eficácia da intervenção, quando comparada a uma intervenção com personalização da dieta ou a dieta e fenótipo sozinho (CELIS-MORALES et al., 2017). No estudo realizado por MARSAUX et al. (2016) foi averiguado se a divulgação do genótipo de risco FTO influenciaria de alguma forma nos níveis de atividade física dos indivíduos, os resultados mostraram que não houve benefício adicional do conhecimento do risco na mudança da atividade física.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda pouco se sabe sobre como os alelos de risco do FTO influenciam no nosso corpo. Considerando sua localização, é pouco provável que causem mutações funcionais. O que sabemos é que o FTO é mais expresso no cérebro, onde a percepção dos aminoácidos pode influenciar a atividade das vias que controlam a ingestão de alimentos.

Há evidências de que os portadores humanos da genotipagem AA no gene FTO, não apenas consomem mais alimentos, mas também mostram uma alteração nos nutrientes preferência, talvez sugerindo que o status do gene pode influenciar na parte sensorial e na composição de macronutrientes. Assim, o papel do FTO na detecção de aminoácidos pode fornecer pistas para entender a base celular para este fenômeno fisiológico.

Outro fator que deve ser levado em consideração é que mesmo portadores da genotipagem AA não necessariamente vão desenvolver a obesidade, sendo diversos os fatores que refletem para a gênese desse fenômeno, podendo ser citado as alterações dos hábitos alimentares dos últimos anos.

Nesse contexto, a atuação do profissional de nutrição é fundamental para estabelecer estratégias que visem não só uma melhor compreensão da doença, mas também de como os fatores genéticos podem influenciar na percepção sensorial dos pacientes, o tornando um profissional mais competente para lidar com a multifatorialidade da doença e assim estabelecer metas mais adequadas no tratamento da obesidade.

Desta forma, são necessários mais estudos genéticos e epigenéticos a respeito da doença, para elucidar qual o papel do gene FTO no atual ambiente obesogênico do qual estamos inseridos, devendo ser levado em consideração as alterações dos hábitos de vida e da alimentação pelo qual a população passou pelos últimos anos.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministerio da Saúde. Vigilância de fatores de risco e Proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico 2016 (vigitel) Disponível em: <<https://bit.ly/2qO5GRO>> Acesso em: 10 de outubro de 2018.

CASTELLINI, G. et al. Fat mass and obesity-associated gene (FTO) is associated to eating disorders susceptibility and moderates the expression of psychopathological traits. **PLoS One**, v. 12, n. 3, e0173560, 2017.

CELIS-MORALES, C. et al. Can genetic-based advice help you lose weight? Findings from the Food4Me European randomized controlled trial. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 105, n. 5, p. 1204-1213, 2017.

DE GROOT, C. et al. Association of the fat mass and obesity-associated gene risk allele, rs9939609A, and reward-related brain structures. **Obesity (Silver Spring)**, v. 23, n. 10, p. 2118-22, 2015.

EHRlich, A., C; FRIEDENBERG, F., K. Genetic Associations of Obesity: The Fat-Mass and Obesity-Associated (FTO) Gene. **Clin. Transl. Gastroenterol.**, v. 7, e140, 2016.

FRAYLING, T., M. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. **Science**, v. 316, n. 5826, p. 889-94, 2007.

GILBERT-DIAMOND, D. et al. Television food advertisement exposure and FTO rs9939609 genotype in relation to excess consumption in children. **Int. J. Obes. (Lond.)**, v. 41, n. 1, p. 23-29, 2017.

HOCHBERG, Z. An Evolutionary Perspective on the Obesity Epidemic. **Trends Endocrinol Metab**, v. S1043-2760, n. 18, p. 30163-2, 2018.

HUANG, T. et al. FTO genotype, dietary protein, and change in appetite: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 99, n. 5, p. 1126-30, 2014.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de orçamento familiar (POF), 2008/2009. Disponível em <<http://www.ibge.gov.br>> Acesso em: 10 de outubro de 2018.

KALANTARI, N. et al. A haplotype of three SNPs in FTO had a strong association with body composition and BMI in Iranian male adolescents. **PLoS One**, v. 13, n. 4, e0195589, 2018.

KLIMENTIDIS, Y., C. et al. FTO association and interaction with time spent sitting. **Int. J. Obes. (Lond.)**, v. 40, n. 3, p. 411-6, 2016.

LEITE, L., D.; ROCHA, É., D., M.; BRANDÃO-NETO J. Obesidade: uma doença inflamatória. **Revista Ciência & Saúde, Porto Alegre**, v. 2, n. 2, p. 8595, 2009.

LIVINGSTONE, K., M. et al. Fat mass- and obesity-associated genotype, dietary intakes and anthropometric measures in European adults: the Food4Me study. **Br. J. Nutr.**, v. 115, n. 3, p. 440-8, 2016.

MARSAUX, C., F. et al. Changes in Physical Activity Following a Genetic-Based Internet-Delivered Personalized Intervention: Randomized Controlled Trial (Food4Me). **J. Med. Internet. Res.**, v. 18, n. 2, e30, 2016.

MATSUO, T. et al The FTO genotype as a useful predictor of body weight maintenance: initial data from a 5-year follow-up study. **Metabolism**, v. 63, n. 7, p. 912-7, 2014.

MEISEL, S., F. et al. Genetic susceptibility testing and readiness to control weight: Results from a randomized controlled trial. **Obesity (Silver Spring)**, v. 23, n. 2, p. 305-12, 2015.

OMS. Obesidade entre crianças e adolescentes aumentou dez vezes em quatro décadas, revela novo estudo do Imperial College London e da OMS Disponível em: < <https://bit.ly/2Gn9LI2>> Acesso em: 10 de outubro de 2018.

PERFILYEV, A. et al. Impact of polyunsaturated and saturated fat overfeeding on the DNA-methylation pattern in human adipose tissue: a randomized controlled trial. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 105, n. 4, p. 991-1000, 2017.



SHABANA et al. Effect of six type II diabetes susceptibility loci and an FTO variant on obesity in Pakistani subjects. **Eur. J. Hum. Genet.**, v. 24, n. 6, p. 903–910, 2016.

WIEMERSLAGE, L. et al. An obesity-associated risk allele within the FTO gene affects human brain activity for areas important for emotion, impulse control and reward in response to food images. **Eur. J. Neurosci.**, v. 43, n. 9, p. 1173-80, 2016.

ZHENG, Y. et al. Dietary Fat Modifies the Effects of FTO Genotype on Changes in Insulin Sensitivity. **J. Nutr.**, v. 145, n. 5, p. 977-82, 2015.